

Bibliographic Information

Aminotriazines as telomerase inhibitors in cancer treatment. Mailliet, Patrick; Riou, Jean-Francois; Laoui, Abdelazize; Mergny, Jean-Louis; Gontier, Sylvie. (Aventis Pharma S.A., Fr.). PCT Int. Appl. (2002), 41 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2002068408 A1 20020906 Designated States W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM. Designated States RW: AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, ML, MR, NE, SN, TD, TG. Patent written in French. Application: WO 2002-FR645 20020221. Priority: FR 2001-2461 20010223. CAN 137:201341 AN 2002:676009 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

Patent Family Information

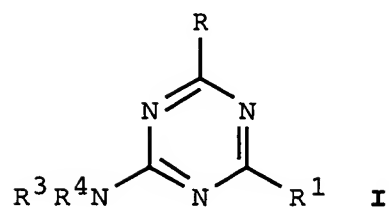
<u>Patent No.</u>	<u>Kind</u>	<u>Date</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
WO 2002068408	A1	20020906	WO 2002-FR645	20020221
W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM				
RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				
FR 2821355	A1	20020830	FR 2001-2461	20010223
US 2003013711	A1	20030116	US 2002-79500	20020222

Priority Application

FR 2001-2461	A	20010223
US 2001-282862P	P	20010411

Abstract

Aminotriazines I [R = (un)substituted NH₂, alkoxy, alkylthio, alkyl, CF₃, H, F, Cl, Br, I; R₁ = OR₂, SR₂; R₂ = (un)substituted alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclic, quinoline, benzamidine, pyridyl; R₃ = H, alkyl; R₄ = (un)substituted quinoline, benzamidine, pyridyl] were prep'd. for use as telomerase inhibitors in the treatment of cancer. Thus, 2,6-dichloro-4-methylthio-1,3,5-triazine was treated with 2-methyl-4,6-quinolinediamine and Me₂NCH₂CH₂SH.HCl to give I [R = SMe, R₁ = Me₂NCH₂CH₂S, R₃ = H, R₄ = 4-amino-2-methyl-6-quinoliny] which had an IC₅₀ for TRAP telomerase inhibition of 0.66 μ M.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 septembre 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/068408 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 401/12, A61K 31/53, A61P 35/00

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; AVENTIS
PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 avenue Raymond
Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00645

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
21 février 2002 (21.02.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/02461 23 février 2001 (23.02.2001) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 av-
enue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventeurs: MAILLIET, Patrick; 87 rue Dalayrac,
F-94120 FONTENAY SOUS BOIS (FR). RIOU,
Jean-François; 2 rue Chabaud, F-51100 REIMS (FR).
LAOUI, Abdelazize; 876 Sunset Ridge Road, BRIDGE-
WATER, NJ 08807 (US). MERGNY, Jean-Louis; 25
rue Delescluze, F-94800 VILLEJUIF (FR). GONTIER,
Sylvie; 84 rue du Hameau, F-95310 SAINT OUEN L'AU-
MONE (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



WO 02/068408 A1

(54) Title: CHEMICAL DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS AN ANTI-ELOMERASE AGENT

(54) Titre : DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

(57) Abstract: The invention relates to cancer therapy and concerns novel anti-cancer agents having a specific action mechanism. The invention also relates to novel chemical compounds and the therapeutic use thereof in humans.

(57) Abrégé : La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien particulier. Elle concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT
ANTITELOMERASE

La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien particulier. Elle
5 concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.

La présente invention concerne l'utilisation de nouveaux composés chimiques non nucléotidiques qui interagissent avec des structures spécifiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou de l'acide ribonucléique (ARN). Ces
10 nouveaux composés sont constitués d'un agent répartiteur lié à un groupe aminoaromatique. Ces nouveaux composés sont utiles dans le traitement des cancers et agissent en particulier en tant qu'agents inhibiteurs de la télomérase. Ils sont particulièrement utiles pour stabiliser l'ADN en structure G-quadruplexe (tétrades de
15 guanines). L'application thérapeutique de l'inhibition de la télomérase via la stabilisation de ces G-quadruplexes est l'arrêt de la mitose cellulaire et la mort des cellules à division rapide telles que les cellules cancéreuses et éventuellement l'induction de la sénescence des cellules cancéreuses.

Les composés de la présente invention présentent l'avantage du point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase
20 permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement sénescence. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide,
25 il est apparu que ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère dans les cellules cancéreuses. Il est apparu
30 depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentaient des tests positifs à la présence de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette caractéristique.

Ainsi la télomérase est une cible très convoitée pour traiter les cellules cancéreuses. La première approche évidente pour bloquer la télomérase a été l'utilisation de structures nucléotidiques (Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639). Parmi les composés non nucléotidiques qui ont été utilisés dans
5 l'art antérieur on peut citer les diaminoanthraquinones (Sun et al. J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) ou les diethyloxadicarbocyanines (Wheelhouse R. T. Et al. J. Am. Chem. Soc. 1998(120) 3261-2).

Le brevet WO 99/40087 décrit l'utilisation de composés qui interagissent avec les structures G-quadruplexes qui sont des composés pérylènes et des
10 carbocyanines contenant au moins sept cycles dont deux hétérocycles.

Il est apparu de façon tout-à-fait surprenante que des structures simples permettaient d'obtenir un résultat au moins équivalent avec des structures beaucoup moins compliquées du point de vue chimique. Les composés de la présente invention qui répondent à l'objectif visé c'est-à-dire qui fixent la structure G-quadruplex
15 d'ADN ou d'ARN et notamment la structure G-quadruplex des télomères par ce fait présentent une activité inhibitrice des télomérases et répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté -NR₃- répartiteur -O- ou -S- chaîne hydrocarbonée non aromatique ou cycle aromatique azoté

20 dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

- une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents
25 représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou bien par un groupe ORa dans lequel Ra est défini comme précédemment

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- une benzamidine ou

- une pyridine

30 • le répartiteur représente :

- ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical thio, oxy ou

amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou encore un atome d'halogène ou

◇ un groupe carbonyle ou

5 ◇ un groupe C(=NH)-NH-C(=NH) ou

◇ un groupe alkylédiyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou

◇ un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

- R3 représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

10 ou un de ses sels.

On entend au sens de la formule ci-dessus par chaîne hydrocarbonée non aromatique une chaîne alkyle (C1-C4), alkényle (C2-C4), linéaire ou ramifiée, cycloalkyle (C3-C18), cycloalkényle (C3-C18), hétérocycloalkyle (C3-C18). Le groupe hétérocycloalkyle inclut éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino.

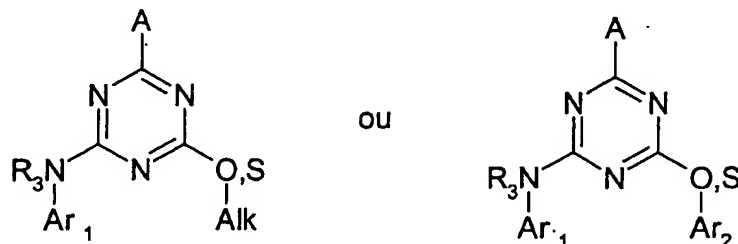
Il est évidemment entendu que la chaîne hydrocarbonée non aromatique peut être éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxy, aryle, hétéroaryle, alkyloxy, aryloxy, thio, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino, amidino, guanidino, alkylcarbonylamino, ou arylcarbonylamino, carboxyle, alkyloxycarbonyle ou aryloxycarbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle et/ou arylaminocarbonyle, dialkylaminocarbonyle, alkylcarbonyl ou arylcarbonyl, cyano et trifluorométhyle.

Les chaînes alkyle des substituants éventuels de la chaîne hydrocarbonée contiennent de préférence 1 à 4 atomes de carbone et les groupes aryles des substituants éventuels de la chaîne hydrocarbonée contiennent de préférence 5 à 18 atomes de carbone.

On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus inclus utiliser ceux comportant comme répartiteur un groupe triazine ou diazine. Parmi les groupes diazines on préfère utiliser les pyrimidines ou les quinazolines. Parmi les chaînes hydrocarbonées on préfère les chaînes alkyle contenant 2 à 3 atomes de carbone, les

chaînes hétérocycloalkyles ou cycloalkyles contenant 5 à 7 atomes de carbone et notamment 4 à 7 atomes de carbone.

Parmi les triazines on préfère les composés répondant aux formules (I) ci-dessous :



dans laquelle :

- A représente

- un groupe amino de formule NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
- un groupe OR₁ ou SR₁ dans lequel R₁ a la même signification que précédemment ou
- un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle ou
- un atome d'hydrogène ou
- un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode

- R₃ représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄.

- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent :

- une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄ ou bien par un groupe ORa dans lequel Ra est défini comme précédemment
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine ou

o une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

- Alk représente une chaîne hydrocarbonée, éventuellement substituée, non
5 aromatique, choisie parmi les chaîne alkyle (C1-C4), alkényle (C2-C4), linéaires ou ramifiées, cycloalkyle (C3-C18), cycloalkényle (C3-C18), hétérocycloalkyle (C3-C18) incluant éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino

ou un de ses sels.

10 Dans les composés définis ci-dessus Alk représente notamment

o un motif alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino ou diarylamino

15 o un motif alkényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino ou diarylamino

o un motif cycloalkyle contenant de 3 à 18 atomes de carbone

o un motif cycloalkényle contenant de 3 à 18 atomes de carbone

20 o un motif hétérocycloalkyle contenant de 3 à 18 atomes de carbone incluant éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino

ou un de ses sels.

Dans les composés définis ci-dessus Alk représente tout particulièrement

25 o un motif alkyle contenant 2 à 3 atomes de carbone linéaire ou ramifié substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino ou diarylamino

30 o un motif alkényle contenant 2 à 3 atomes de carbone, substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino ou diarylamino

o un motif hétérocycloalkyle contenant de 4 à 7 atomes de carbone incluant l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino

ou un de ses sels.

5 Comme motif hétérocycloalkyle, on peut citer par exemple le radical pipéridyle.

Il est évident que les motifs quinoléines peuvent être substitués par tout autre groupe n'intervenant pas dans l'application visée, ainsi des groupes acridines ou isoquinoléines ou quinazolines ou quinoxalines ou phtalazines ou benzothiazines ou
10 benzoxazines ou phénoxazines ou phénothiazines sont inclus dans la définition des groupes quinoléines.

On préfère parmi les composés de formule (I) ci-dessus ceux pour lesquels Ar1 et/ou Ar2 est choisi parmi les groupes 4-aminoquinolyl, 4-alkyl- ou 4-dialkylamino-quinolyl, 4-aminoquinolinium ou quinolinium dont le noyau
15 quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

En ce qui concerne les groupes A, ils représentent de préférence le radical méthylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone.

En ce qui concerne la chaîne hydrocarbonée non aromatique Alk, elle
20 représente de préférence une chaîne 2-(dialkylamino)éthyl, 3-(dialkylamino)propyl, 2-(N-alkyl-N-arylamino)éthyl, 3-(N-alkyl-N-arylamino)propyl, Nalkylpipéridyle ou Narylpipéridyle dans lesquels les groupes alkyle contiennent de préférence 1 à 4 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 1 à 2 atomes de carbone et les groupes aryle contiennent de préférence 5 à 18 atomes de carbone, encore plus
25 préférentiellement 6 atomes de carbone.

Un autre objet de la présente invention concerne les composés de formule (I) en tant que produits chimiques nouveaux. Il concerne donc les produits nouveaux caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

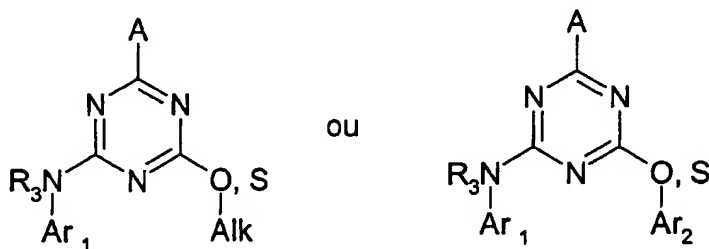
cycle aromatique azoté -NR₃- répartiteur -O- ou -S- chaîne hydrocarbonée non
30 aromatique ou cycle aromatique azoté

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté représente :

- une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou bien par un groupe ORa dans lequel Ra est défini comme précédemment
- 5 ○ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
 - une benzamidine ou
 - une pyridine
- R3 représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- 10 • le répartiteur représente :
 - ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical thio, oxy ou amino eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène ou
 - 15 ◇ un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine
 - la chaîne hydrocarbonée non aromatique est choisie parmi les chaînes alkyle (C1-C4), alkényle (C2-C4), linéaires ou ramifiées, cycloalkyle (C3-C18), cycloalkényle (C3-C18), hétérocycloalkyle (C3-C18) incluant éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino,
 - 20 ou un de ses sels,

La présente invention concerne plus particulièrement les produits nouveaux
 25 répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

- A représente

- un groupe amino de formule NR_1R_2 dans lequel R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

5 • un groupe OR_1 ou SR_1 dans lequel R_1 représente l'hydrogène ou a la même signification que précédemment ou

- un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle ou

- un atome d'hydrogène ou

10 • un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent :

15 ○ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe $N(R_a)(R_b)$ dans lequel R_a et R_b , identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou un groupe OR_a dans lequel R_a est défini comme précédemment,

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

20 ○ une benzamidine ou

une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4-

25 - Alk représente une chaîne hydrocarbonée, éventuellement substituée, non aromatique, choisie parmi les chaîne alkyle (C1-C4), alkényle (C2-C4), linéaires ou ramifiées, cycloalkyle (C3-C18), cycloalkényle (C3-C18), hétérocycloalkyle (C3-C18) incluant éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino,

ou un de ses sels.

30 Dans les composés nouveaux ci-dessus, Alk peut prendre les valeurs déjà indiquées ci-dessus et notamment Alk représente

- o un motif alkyle contenant 2 à 3 atomes de carbone linéaire ou ramifié substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, ou diarylamino
 - o un motif alkényle contenant 2 à 3 atomes de carbone, substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino ou diarylamino
 - o un motif cycloalkyle ou hétérocycloalkyle contenant de 5 à 7 atomes de carbone incluant l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino,
- ou un de ses sels.

Les composés de formule (I) qui sont préférés sont ceux pour lesquels Ar₁ représente un groupe choisi parmi les motifs suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

- Les composés de formule générale (I) qui sont préférés sont ceux pour lesquels A représente un groupe amino ou diméthylamino ou plus préférentiellement méthylthio.

Les composés de formule générale (I) qui sont préférés sont ceux pour lesquels la chaîne hydrocarbonée non aromatique Alk est choisie parmi les chaînes alkyle contenant 2 à 3 atomes de carbone et les chaînes cycloalkyles ou hétérocycloalkyles contenant 5 à 7 atomes de carbone, ces chaînes portant elles-mêmes un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino ou diarylamino, dans lesquels les groupes alkyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les groupes aryle contiennent 5 à 18 atomes de carbone.

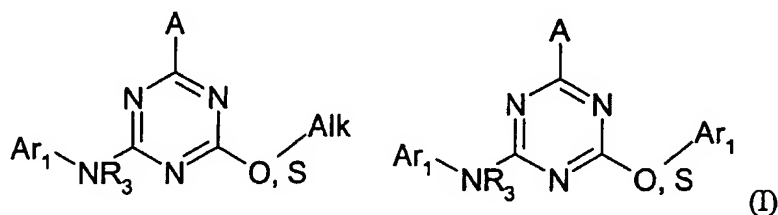
- Les composés de formule générale (I) qui sont particulièrement préférés sont ceux pour lesquels la chaîne hydrocarbonée non aromatique Alk représente une chaîne 2-(dialkylamino)éthyl, 3-(dialkylamino)propyl, 2-(N-alkyl-N-arylamino)éthyl, 3-(N-alkyl-N-arylamino)propyl, Nalkylpipéridyle ou Narylpipéridyle dans lesquels les groupes alkyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone, notamment 1 à 2 atomes de carbone et les groupes aryle contiennent 5 à 18 atomes de carbone, notamment 6 atomes de carbone.

L'invention concerne tout particulièrement les composés suivants :

- N6-[6-(2-diméthylamino-éthoxy)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine
- N6-[6-(3-diméthylamino-propoxy)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine
- 5 - N6-[6-(1-méthyl-piperidin-4-yloxy)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine
- N6-[6-(2-diméthylamino-éthylsulfanyl)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine

Un autre objet de la présente invention concerne l'utilisation des composés de la formule (I) comme produit pharmaceutique à usage humain.

Les procédés de préparation des composés de formule (I)



sont décrits ci-après.

Dans le cas où Ar_1 et Alk sont présents, la triazine de formule générale (A) peut être obtenue par déplacement séquentiel des atomes d'halogène, très généralement des atomes de chlore, des produits de formule générale (B) par les amines Ar_1NHR_3 de formule générale (C) puis par des alcools ou des phénols ou des thiols ou des thiophénols de formule générale (E) ou (E') ou inversement réaction de (B) avec (E) ou (E') puis de l'intermédiaire obtenu avec (C) selon le schéma 1 :

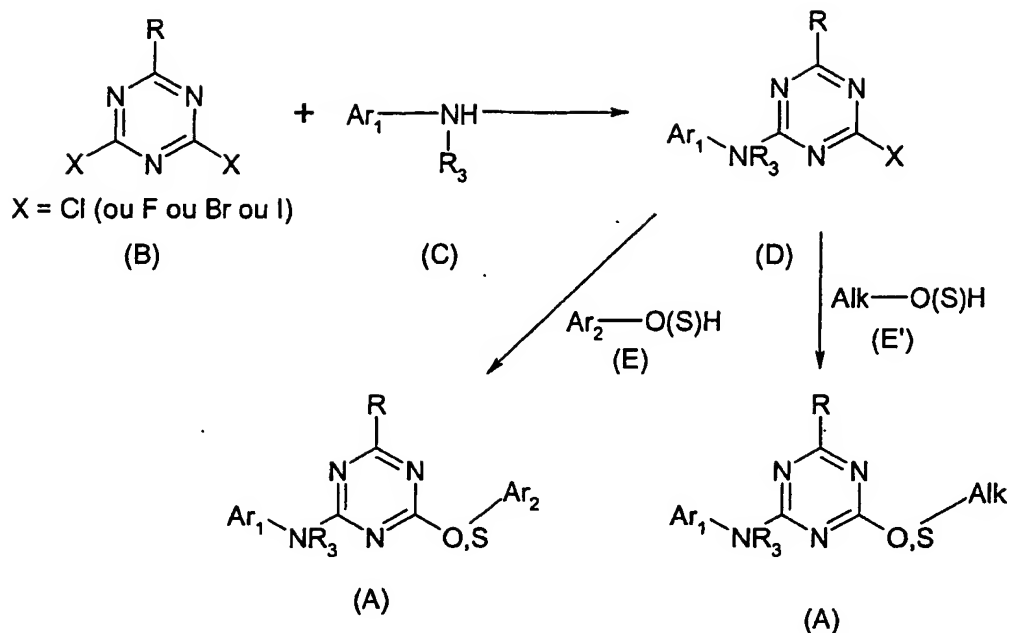


Schéma 1

Dans les composés (B), (D) et (A) du schéma 1, R représente les valeurs de A telles que définies ci-dessus dans les composés de formule (I) : si nécessaire, les fonctions éventuellement réactives de A peuvent être éventuellement protégées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Ar₁, Ar₂, Alk et R₃ ont les significations indiquées ci-dessus pour les composés de formule (I).

Généralement, pour préparer l'intermédiaire D, on opère avec 1 mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, et 1 mole d'amine Ar₁. On préfère opérer dans un solvant inerte tel que l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux, comme l'éthanol, ou un solvant halogéné, tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on opère à une température comprise entre 20°C et 50°C.

Le produit de formule générale (D) est avantageusement isolé et purifié.

Ensuite on ajoute 1 mole d'alcool Alk-OH ou de thiol Alk-SH ou de phénol Ar₂-OH ou de thiophénol Ar₂-SH au produit de formule générale (D), qui peut être éventuellement isolé. On opère notamment à une température comprise entre 50°C et

le reflux à sec ou dans solvant comme un éther tel que le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Avantageusement, on peut opérer en faisant réagir les alcoolates Alk-ONa ou les thiolates Alk-SNa ou les phénates Ar_2-ONa ou les thiophénates Ar_2-SNa correspondants, préparés
 5 préalablement ou extemporanément par action de sodium ou d'hydruure de sodium sur les alcools ou les thiols ou par action d'hydruure ou d'hydroxyde de sodium sur les phénols ou les thiophénols dans le solvant utilisé pour la réaction avec le produit de formule générale (D). Il a été trouvé particulièrement avantageux d'opérer en chauffant le mélange constitué d'une mole du produit de formule générale (D) avec
 10 1 mole d'alcool Alk-OH ou de thiol Alk-SH ou de phénol Ar_2-OH ou de thiophénol Ar_2-SH , sans solvant, par irradiation microonde. On opère de préférence à une température comprise 80 et 150°C.

La présente invention a ainsi également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) selon le schéma 1 caractérisé en ce que le produit de formule
 15 générale (D) telle que définie ci-dessus dans laquelle X représente un atome d'halogène et R, R3 et Ar1 ont les significations indiquées ci-dessus, est mis en réaction avec l'alcool Alk-OH ou le thiol Alk-SH ou le phénol Ar_2-OH ou le thiophénol Ar_2-SH sans solvant par irradiation microonde.

La présente invention a plus précisément pour objet un tel procédé caractérisé en ce
 20 que l'on opère à une température comprise 80 et 150°C.

Méthode générale 2

Selon une seconde méthode les produits de formule générale (A) dans lesquels Ar sont définis tels que précédemment et R représente un groupe NR_1R_2 ou OR_1 ou SR_1 peuvent être également préparés par déplacement nucléophile d'un
 25 atome d'halogène, généralement un atome de chlore, d'un produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène selon le schéma 2 :

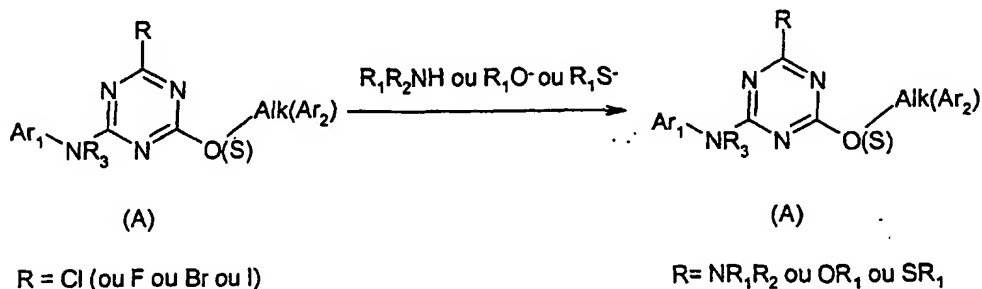


Schéma 2

On opère généralement en condensant 1 mole de produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de chlore, avec 1 mole d'amine R_1R_2NH ou d'alcoolate RO^- ou de thioalcoolate RS^- . La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de la réaction. On peut citer
5 parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R_1R_2NH , on opère de préférence à une température comprise
10 entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée. Lorsque le groupe entrant représente un groupe RO^- ou
15 RS^- on opère préférentiellement avec un alcoolate ou un thioalcoolate alcalin ou alcalinoterreux, tel qu'un sel de sodium ou de potassium ou de lithium ou d'ammonium ou de césium ou de baryum, dans un solvant aprotique polaire tel que le DMF ou le DMSO ou la NMP, à une température comprise entre 50°C et le reflux.

Méthode générale 3

20 Il est entendu que les s-triazines de formule générale peuvent être obtenues sous forme de bibliothèques, en appliquant les méthodes décrites dans les schémas 1 ou 2 en chimie parallèle et/ou combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique
25 mise en jeu, et que ladite réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La
30 composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides

sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant
5 organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en
10 mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- 15 • les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,
- 20 • les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- 25 • les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- 30 • les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine

- le methotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.

- L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être déterminée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

Oligonucléotides

- Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluoresceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

Tampons

- Toutes les expériences ont été réalisées dans un tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le tampon a été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté à la concentration finale de 0.2 μ M.

Etude de Fluorescence

- Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un appareil Spex Fluorolog DM1B, en utilisant une largeur de raie d'excitation de 1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 nm. Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz

micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80°C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm
5 comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à 20°C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la
10 fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

T_m en fluorescence :

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2 µM dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée,
15 chauffée brièvement à 90°C et refroidie lentement à 20°C, puis distribuée par aliquots de 600 µl dans les cuves de fluorescence. 3 µl d'eau (pour le contrôle) ou 3 µl du produit à tester (stock à 200 µM, concentration finale 1 µM) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20°C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à
20 24 heures) n'a pas d'influence sur le résultat obtenu.

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui-ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm
25 et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne
30 de celles à haute et basse température est appelée T_m. Dans ces conditions, le T_m de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une

augmentation du T_m . Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

L'activité biologique antitélomérase est déterminée par le protocole expérimental suivant :

5 Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

La lignée de leucémie HL60 est obtenue auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en suspension dans du milieu RPMI 1640 contenant, L-Glutamine à 2 mM, Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml, gentamycine 50 µg/ml et additionné de 10 % de sérum
10 fœtal de veau inactivé par la chaleur.

Une aliquote de 10^5 cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, MgCl₂ 1mM, EGTA 1 mM, β-mercaptoethanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est
15 conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des protéines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

Dosage de l'activité télomérase

20 L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de l'oligonucléotide TS (5'-AATCGTTCGAGCAGAGTT3'), en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µg/ml). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide des oligonucléotides
25 TS et CXext (5'-GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA3').

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

Tris HCl pH 8,3	20 mM
MgCl ₂	1,5 mM
Tween 20	0,005 % (P/V)
30 EGTA	1 mM
dATP	50 µM

	dGTP	50 μ M
	dCTP	50 μ M
	dTTP	50 μ M
	Oligonucléotide TS	2 μ g/ml
5	Oligonucléotide CXext	2 μ g/ml
	Sérum Albumine bovine	0,1 mg/ml
	Taq DNA polymérase	1 U/ml
	alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmol)	0.5 μ l
	Extrait télomérase	200 ng sous un volume de 10 μ l
10	Produit à tester ou solvant	sous un volume de 5 μ l
	Eau bi-distillée QS	50 μ l

Les oligonucléotides sont obtenus auprès d'Eurogentec (Belgique) et sont conservés à -20°C à une concentration stock de 1 mg/ml dans de l'eau distillée.

15 Les échantillons réactionnels sont assemblés dans des tubes à PCR de 0.2 ml et une goutte d'huile de paraffine est déposée sur chacune des réactions de l'expérience avant la fermeture des tubes.

Les échantillons réactionnels sont ensuite incubés dans un appareil à PCR de type Cetus 4800 selon les conditions de températures suivantes :

15 minutes à 30°C,
20 1 minute à 90°C,
suivis de 30 cycles de,
30 secondes à 94°C,
30 secondes à 50°C,
et 1 minute 30 secondes à 72°C,
25 suivis d'un cycle final de 2 minutes à 72°C.

Pour chacun des échantillons, une aliquote de 10 μ l est pipetée sous la couche d'huile et mélangée avec 5 μ l d'un tampon de dépôt contenant :

TBE	3X
glycérol	32 % (P/V)
Bleu de bromophénol	0.03 %
Xylène cyanol	0.03 %

5 Les échantillons sont ensuite analysés par électrophorèse en gel d'acrylamide 12 % dans un tampon TBE 1X pendant 1 heure sous une tension de 200 volts, à l'aide d'un système d'électrophorèse Novex.

Les gels d'acrylamides sont ensuite séchés sur une feuille de papier whatmann 3MM à 80°C pendant 1 heure.

10 L'analyse et la quantification des produits de la réaction sont effectuées à l'aide d'un appareil InstantImager (Pacard).

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction et calculés à partir du contrôle enzymatique non traité et de l'échantillon sans enzyme (blanc) selon la formule suivante :

15
$$\left(\frac{\text{Valeur Composé} - \text{valeur blanc}}{\text{Valeur contrôle enzymatique} - \text{valeur blanc}} \right) \times 100.$$

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la réaction télomérase (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des
20 concentrations de composé testée.

On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase lorsque la quantité inhibant 50 % de la réaction télomérase est notamment inférieure à 5 µM.

25 L'activité biologique cytotoxique sur des lignées de tumeur humaines est déterminée selon le protocole expérimental suivant :

Les lignées de cellules humaines KB et A549 sont originaires de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, L-Glutamine à 2 mM, Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum
30 fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbelco's contenant, L-Glutamine à 2 mM,

Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum foetal de veau inactivé par la chaleur.

Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sontensemencées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de
5 4x10⁴ cellules/ml pour A549 et de 1,5x10⁴ cellules/ml (0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations variables de produit à étudier (10, 1, 0.1 et 0.01 µg/ml, chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate
10 de sodium. L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm pour chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

Pour chaque concentration de composé testé, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire et calculés à partir du contrôle non
15 traité et du milieu de culture sans cellules (blanc) selon la formule suivante :

$$\frac{(\text{Valeur Composé} - \text{valeur blanc})}{(\text{Valeur contrôle cellules} - \text{valeur blanc})} \times 100.$$

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi
20 logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

On considère qu'un composé est actif comme agent cytotoxique si la concentration inhibitrice de 50 % de la croissance des cellules tumorales testées est notamment inférieure à 10 µM.

25 Les exemples suivants et non limitatifs sont donnés pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : Synthèse de N6-[6-(2-diméthylamino-éthoxy)-4-méthylsulfanyl-
[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine

Préparation de la N6-(6-chloro-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2-méthyl-
quinoline-4,6-diamine

30 Dans un tricol de 1 litre, à une solution de 5 g (25 mmoles) de 2,6-dichloro-6-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazine, qui peut être préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 662, dans 400 ml de tétrahydrofurane, on ajoute successivement 4,4 g

(25 mmoles) de 2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, qui peut être préparée selon J. Med. Chem. 1992, 35, 252, et 2,8 g (25 mmoles) de carbonate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après évaporation du tétrahydrofurane, le résidu est repris par 400 ml d'un mélange d'eau et de dichlorométhane (50-50 en volumes). La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient alors 7,5 g (88 %) de N6-(6-chloro-4-méthylsulfanyl-triazin-2-yl)-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 10 - point de fusion = 294°C
- spectre de RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,43 (s : 3H) ; 2,52 (s : 3H) ; 6,47 (s : 1H) ; 6,61 (mf : 2H) ; 7,62 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,69 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,32 (mf : 1H) ; 10,80 (mf : 1H).

15 Préparation de la N6-[6-(2-diméthylamino-éthoxy)-4-méthyl-sulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine (exemple 1)

Dans un réacteur micro-onde en quartz de 12 ml, de type Synthewave 402 Prolabo, on introduit 25 mg (0,075 mmole) de N6-(6-amino-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2-méthylquinoline-4,6-diamine et 27 μl (0,27 mmole) de 2-diméthylaminoéthanol. On chauffe pendant 2 heures sous irradiation micro-onde à une température voisine de 80°C. Après refroidissement, le contenu du tube est repris au méthanol et évaporé sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans le toluène. On obtient ainsi 26 mg (rdt 90 %) de N6-[6-(2-diméthylamino-éthoxy)-4-méthyl-sulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, sous forme d'une poudre jaune abricot dont la caractéristique est la suivante :

- 25 - spectre de masse (EI/DCI) = 385 (MH^+)

Exemple 2 : Synthèse de N6-[6-(3-diméthylamino-propoxy)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine

Dans un réacteur micro-onde en quartz de 12 ml, de type Synthewave 402 Prolabo, on introduit 25 mg (0,075 mmole) de N6-(6-amino-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2-méthylquinoline-4,6-diamine, préparé comme à l'exemple 1, et 35 μl (0,3 mmole) de 3-diméthylaminopropanol. On chauffe pendant 5 minutes sous irradiation micro-onde à une température voisine de 125°C. Après refroidissement, le contenu du tube

est repris au méthanol et évaporé sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans le toluène. On obtient ainsi 25 mg (rdt 83 %) de N6-[6-(2-diméthylamino-éthoxy)-4-méthyl-sulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, sous forme d'une poudre jaune abricot dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de masse (EI/DCI) = 399 (MH⁺)

Exemple 3 : Synthèse de N6-[6-(1-méthyl-pipéridin-4-yloxy)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine

Dans un réacteur micro-onde en quartz de 12 ml, de type Synthewave 402 Prolabo, on introduit 25 mg (0,075 mmole) de N6-(6-amino-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2-méthylquinoline-4,6-diamine, préparé comme à l'exemple 1, 35 mg (0,3 mmole) de 4-hydroxy-1-méthylpipéridine et 0,5 g d'alumine. On chauffe pendant 10 minutes sous irradiation micro-onde à une température voisine de 148°C. Après refroidissement, le contenu du tube est repris au méthanol et évaporé sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans le toluène. On obtient ainsi 22 mg (rdt 71 %) de N6-[6-(1-méthyl-pipéridin-4-yloxy)-4-méthyl-sulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (EI/DCI) = 411 (MH⁺)

Exemple 4 : Synthèse de N6-[6-(2-diméthylamino-éthylsulfanyl)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine

Dans un tricol de 10 ml, on introduit successivement 2,5 ml de dioxane 50 µl (0,31 mmole) de chlorhydrate de 2-méthylaminoéthanethiol, 50 µl d'une solution 10 N d'hydroxyde de sodium et 25 mg (0,075 mmole) de N6-(6-amino-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2-méthylquinoline-4,6-diamine, préparé comme à l'exemple 1. On chauffe pendant 16 heures au reflux. Après refroidissement, le précipité formé est essoré et cristallisé dans l'oxyde de diéthyle. On obtient ainsi 17 mg (rdt 57 %) de N6-[6-(2-diméthylamino-éthylsulfanyl)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 - spectre de masse (EI/DCI) = 401 (MH⁺)

Tableau de résultats biologiques

Exemple	TRAP télomérase IC50 μ M	G-4 Delta Tm $^{\circ}$ C	Cytotoxicité A549 IC50 μ M
1	3,3	2.6	
2	2	6.2	
3	0.87	4.5	6.0
4	0.66	4.1	

REVENDICATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté -NR₃- répartiteur -O ou S- chaîne hydrocarbonée non
5 aromatique ou cycle aromatique azoté

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

- une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents
10 représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou bien par un groupe ORa dans lequel Ra est défini comme précédemment

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- une benzamidine ou

- une pyridine
15

- R3 représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

- le répartiteur représente :

- ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical thio, oxy ou
20 amino eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène ou

- ◇ un groupe carbonyle ou

- ◇ un groupe C(=NH)-NH-C(=NH) ou

- ◇ un groupe alkylédiyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou
25

- ◇ un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

ou un de ses sels.

2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

3 - Composés selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes triazine ou diazine.

5 4 - Composés selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines ou des quinazolines.

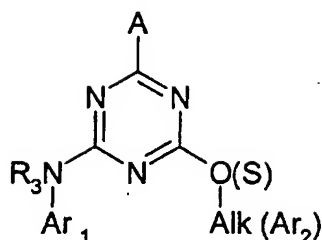
5 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que la chaîne hydrocarbonée non aromatique est choisie parmi les chaîne alkyle (C1-C4), alkényle (C2-C4), linéaires ou ramifiées, cycloalkyle (C3-C18), cycloalkényle
10 (C3-C18), hétérocycloalkyle (C3-C18) incluant éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino.

6 - Composés selon la revendication 5 caractérisés en ce que la chaîne hydrocarbonée non aromatique est éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxy, aryle,
15 hétéroaryle, alkyloxy, aryloxy, thio, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino, amidino, guanidino, alkylcarbonylamino, ou arylcarbonylamino, carboxyle, alkyloxycarbonyle ou aryloxycarbonyle, aminocarbonyle; alkylaminocarbonyle et/ou arylaminocarbonyle, dialkylamino-carbonyle, alkylcarbonyl ou arylcarbonyl, cyano et trifluorométhyle.

20 7 - Composés selon la revendication 6 caractérisés en ce que les chaînes alkyle des substituants éventuels de la chaîne hydrocarbonée non aromatique contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les groupes aryles des substituants éventuels de la chaîne hydrocarbonée contiennent 5 à 18 atomes de carbone.

8 - Composés selon la revendication 5 caractérisés en ce que parmi les
25 valeurs de la chaîne hydrocarbonée non aromatique on préfère les chaînes alkyle contenant 2 à 3 atomes de carbone, les chaînes hétérocycloalkyles ou cycloalkyles contenant 5 à 7 atomes de carbone.

9 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

- le cycle triazine porte un atome d'oxygène ou de soufre lui-même lié à Alk ou Ar₂,

5 - A représente

- un groupe amino de formule NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
- un groupe OR₁ ou SR₁ dans lequel R₁ a la même signification
- 10 que précédemment ou
- un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou ou un groupe trifluorométhyle ou
- un atome d'hydrogène ou
- un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome
- 15 ou l'iode

- R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄

- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent :

○ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents

20 représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄ ou bien par un groupe ORa dans lequel Ra est défini comme précédemment

○ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

○ une benzamidine ou

o une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

5 - Alk représente une chaîne hydrocarbonée, éventuellement substituée, non aromatique choisie parmi les chaîne alkyle (C1-C4), alkényle (C2-C4), linéaires ou ramifiées, cycloalkyle (C3-C18), cycloalkényle (C3-C18), hétérocycloalkyle (C3-C18) incluant éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino

ou un de ses sels.

10 10 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que la chaîne hydrocarbonée non aromatique Alk est éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxy, aryle, hétéroaryle, alkyloxy, aryloxy, thio, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino, amidino, guanidino, alkylcarbonylamino, ou
15 arylcarbonylamino, carboxyle, alkyloxycarbonyle ou aryloxycarbonyle, amino-carbonyle ; alkylaminocarbonyle et/ou arylaminocarbonyle, dialkylaminocarbonyle, alkylcarbonyl ou arylcarbonyl, cyano et trifluorométhyle.

11 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que Ar₁ représente un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou
20 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

12 - Composés selon la revendication 9 caractérisé en ce que les groupes A représentent le radical méthylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone.

25 13 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que A représente un groupe méthylthio.

14 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que Alk représente un motif alkyle contenant 2 à 3 atomes de carbone linéaire ou ramifié substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino, un motif
30 alkényle contenant 2 à 3 atomes de carbone, substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino ou diarylamino, un motif cycloalkyle

contenant de 4 à 7 atomes de carbone ou un motif hétérocycloalkyle (C4-C7) incluant l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino

15 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que Alk représente
5 une chaîne 2-(dialkylamino)éthyl, 3-(dialkylamino)propyl, 2-(N-alkyl-N-arylamino)éthyl, 3-(N-alkyl-N-arylamino)propyl, Nalkylpipéridyle ou Narylpiépéridyle dans lesquels les groupes alkyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les groupes aryle contiennent 5 à 18 atomes de carbone.

16 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils ont une
10 activité inhibitrice des télomérases.

17 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

18 - Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

15 cycle aromatique azoté -NR₃- répartiteur -O ou S- chaîne hydrocarbonée non aromatique ou cycle aromatique azoté

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté représente :

20 o une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou bien par un groupe ORa dans lequel Ra est défini comme précédemment

o une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

25 o une benzamidine ou

o une pyridine

- R₃ représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

- le répartiteur représente :

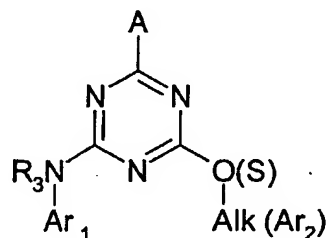
5 ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical thio, oxy ou amino eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène ou

 ◇ un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

10 • la chaîne hydrocarbonée non aromatique est choisie parmi les chaînes alkyle (C1-C4), alkényle (C2-C4), linéaires ou ramifiées, cycloalkyle (C3-C18), cycloalkényle (C3-C18), hétérocycloalkyle (C3-C18) incluant éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino

ou un de ses sels,

19 - Composés répondant à la formule (I) suivante :



15

dans laquelle :

- A représente

20 • un groupe amino de formule NR1R2 dans lequel R1 et R2 identiques ou différents représentent un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

 • un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 représente l'hydrogène ou a la même signification que précédemment ou

 • un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle ou

25 • un atome d'hydrogène ou

- un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent :

- 5 o une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou bien par un groupe ORa dans lequel Ra est défini comme précédemment
- o une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- 10 o une benzamidine ou
- o une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

- 15 - Alk représente une chaîne hydrocarbonée, éventuellement substituée, non aromatique, choisie parmi les chaîne alkyle (C1-C4), alkényle (C2-C4), linéaires ou ramifiées, cycloalkyle (C3-C18), cycloalkényle (C3-C18), hétérocycloalkyle (C3-C18) incluant éventuellement l'atome d'azote de radicaux amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino

20 ou un de ses sels.

20 - Composés selon la revendication 18 ou 19 caractérisés en ce que la chaîne hydrocarbonée non aromatique Alk est éventuellement substituée par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxy, aryle, hétéroaryle, alkyloxy, aryloxy, thio, alkylthio, arylthio, amino, 25 alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino, amidino, guanidino, alkylcarbonylamino, ou arylcarbonylamino, carboxyle, alkyloxycarbonyl ou aryloxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl et/ou arylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylcarbonyl ou arylcarbonyl, cyano et trifluorométhyle.

21 - Composés selon la revendication 19 caractérisés en ce que Ar₁ et Ar₂ 30 identiques ou différents représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants :

4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

22 - Composés selon la revendication 19 caractérisé en ce que les groupes A représentent le radical méthylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino radicaux dans
5 lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone.

23 - Composés selon la revendication 19 caractérisés en ce que R1 et R2 représentent l'hydrogène.

24 - Composés selon la revendication 22 caractérisés en ce que A représente un groupe méthylthio.

10 25 - Composés selon la revendication 19 caractérisés en ce que Alk représente un motif alkyle contenant 2 à 3 atomes de carbone linéaire ou ramifié substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino, un motif alkényle contenant 2 à 3 atomes de carbone, substitué par un radical amino, alkylamino et/ou arylamino, dialkylamino, diarylamino, ou un motif
15 hétérocycloalkyle ou cycloalkyle contenant de 4 à 7 atomes de carbone.

26 - Composés selon la revendication 19 caractérisés en ce que Alk représente une chaîne 2-(dialkylamino)éthyl, 3-(dialkylamino)propyl, 2-(N-alkyl-N-arylamino)éthyl, 3-(N-alkyl-N-arylamino)propyl, Nalkylpipéridyle ou Narylpipéridyle dans lesquels les groupes alkyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone
20 et les groupes aryle contiennent 5 à 18 atomes de carbone.

27 - Composés selon la revendication 18 ou 19 suivants:

- N6-[6-(2-diméthylamino-éthoxy)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine
- N6-[6-(3-diméthylamino-propoxy)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-
25 méthyl-quinoline-4,6-diamine
- N6-[6-(1-méthyl-piperidin-4-yloxy)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine
- N6-[6-(2-diméthylamino-éthylsulfanyl)-4-méthylsulfanyl-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinoline-4,6-diamine

28 - Utilisation des composés de la revendication 18 ou 19 comme produit pharmaceutique à usage humain.

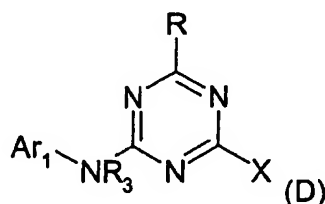
29 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 ou 2 et d'un autre composé anticancéreux.

5 30 - Associations selon la revendication 29 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase,
10 l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dextrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oetrogéniques, androgéniques.

31 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 ou 2 et de radiations.

15 32 - Associations selon l'une quelconque des revendications 30 ou 31 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

33 - Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 9 caractérisé en ce que le produit de formule générale (D)



dans laquelle R représente les valeurs de A telles que définies à la revendication 9, X représente un atome d'halogène et R3 et AR1 ont les significations indiquées à la revendication 9, est mis en réaction avec l'alcool Alk-OH ou le thiol Alk-SH ou le phénol Ar₂-OH ou le thiophénol Ar₂-SH sans solvant par irradiation microonde.

25 34 - Procédé selon la revendication 33 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise 80 et 150°C.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/00645

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D401/12 A61K31/53 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 282 (C-1205), 30 May 1994 (1994-05-30) -& JP 06 049062 A (MITSUI TOATSU CHEM INC), 22 February 1994 (1994-02-22) abstract	1,19
A	WO 99 40087 A (UNIV TEXAS) 12 August 1999 (1999-08-12) cited in the application abstract	
P,X	WO 01 40218 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 June 2001 (2001-06-07) claim 1	1,28

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June 2002

Date of mailing of the international search report

21/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR02/00645**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
1. Although Claim No. 28 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy, the search was carried out and was based on the alleged effects of the product.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
2. 1-8,16-18,20,28-32 (all in part)
See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos. 1-8,16-18,20,28-32 (all in part)

Present Claims Nos. 1-8,16-18,20,28-32 relate to a very large number of compounds of which only a small proportion are supported by the description according to the terms of Article 6 PCT and/or can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought is rendered impossible. For this reason, the search was restricted to parts of the claims that seemed to be supported and disclosed, i.e. the parts dealing with the compounds according to Claim No. 9.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/00645

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 06049062	A	22-02-1994	NONE	
WO 9940087	A	12-08-1999	AU 2494799 A EP 1053237 A2 WO 9940087 A2 US 6156763 A	23-08-1999 22-11-2000 12-08-1999 05-12-2000
WO 0140218	A	07-06-2001	FR 2801588 A1 AU 2179001 A WO 0140218 A1	01-06-2001 12-06-2001 07-06-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D de Internationale No

PCT/FR 02/00645

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/12 A61K31/53 A61P35/00

Selon la classification Internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 282 (C-1205), 30 mai 1994 (1994-05-30) -& JP 06 049062 A (MITSUI TOATSU CHEM INC), 22 février 1994 (1994-02-22) abrégé	1, 19
A	WO 99 40087 A (UNIV TEXAS) 12 août 1999 (1999-08-12) cité dans la demande abrégé	
P, X	WO 01 40218 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 juin 2001 (2001-06-07) revendication 1	1, 28



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 juin 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/06/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande internationale n°
PCT/FR 02/00645

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que la revendication 28 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit.
2. ☒ Les revendications n^{os} 1-8,16-18,20,28-32 (all in part) se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-8,16-18,20,28-32 (all in part)

Les revendications 1-8,16-18,20,28-32 présentes ont trait à une très grande variété de composés. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqué(e)s. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés selon la revendication 9.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Numéro de l'Indice Internationale No

PCT/FR 02/00645

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
JP 06049062	A	22-02-1994	AUCUN		
WO 9940087	A	12-08-1999	AU	2494799 A	23-08-1999
			EP	1053237 A2	22-11-2000
			WO	9940087 A2	12-08-1999
			US	6156763 A	05-12-2000
WO 0140218	A	07-06-2001	FR	2801588 A1	01-06-2001
			AU	2179001 A	12-06-2001
			WO	0140218 A1	07-06-2001